

Аутлев К.М., Кручинин Е.В., Козлов М.В.,  
Мокин Е.А., Ахметьянов М.А., Алекберов Р.И., Лукашенко А.В.,  
Аутлев М.К., Яниева Ю.С.

УДК 616-056.7:616.831  
DOI 10.25694/URMJ.2019.03.15

## Наследственные нейродегенерации с накоплением железа в мозге (литературный обзор)

ФГБОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет, Тюмень

Autlev K.M., Kruchinin E.V., Kozlov M.V., Mokin E.A., Akhmetianov M.A., Alekberov R.I.,  
Lukashenok A.V., Autlev M.K., Yanieva Y.S.

### Hereditary neurodegeneration with iron accumulation in the brain (literature review)

#### Резюме

В данном литературном обзоре представлены современные представления о наследственных нейродегенерациях с накоплением железа в мозге – гетерогонной группе наследственных заболеваний, в основе которой лежит нарушение метаболизма железа и отложение его в различных структурах головного мозга с развитием патологических изменений. Описаны основные и наиболее часто встречающиеся клинические формы, их этиопатогенетические и молекулярно-генетические аспекты, а также возможные варианты лечения.

**Ключевые слова:** нейродегенерации, наследственные нейродегенерации, метаболизм железа

#### Summary

This literature review presents a modern understanding of hereditary neurodegenerations with iron accumulation in the brain - a heterogenous group of hereditary diseases, based on a violation of iron metabolism and its deposition in various brain structures with the development of pathological changes. The main and most common clinical forms, their etiopathogenetic and molecular genetic aspects, as well as possible treatment options are described.

**Key words:** neurodegeneration, hereditary neurodegeneration, iron metabolism

#### Введение

Нейродегенерации с накоплением железа в мозге (ННЖМ) представляют собой клинически и генетически гетерогенную группу наследственных заболеваний с чрезмерным отложением железа преимущественно в базальных ганглиях. На сегодняшний день выявлены следующие формы ННЖМ: пантотенкиназа ассоциированная нейродегенерация (ПКАН); фосфолипаза А2 ассоциированная нейродегенерация (ПЛАН); бета-пропеллерный белок-ассоциированная нейродегенерация (ВРАН); нейродегенерация ассоциированная с белками митохондриальной мембраны (МРАН); нейродегенерация, связанная с гидроксилазой жирных кислот (ФАХН); нейроферритинопатия, ацерулоплазминемиа, болезнь Куфор-Ракеб, CoASY-протеин-ассоциированная нейродегенерация [1].

По эпидемиологической характеристике ННЖМ являются ультра-редкими заболеваниями с совокупной распространенностью менее 1 на 1 000 000 человек. При этом самыми частыми внутри данной группы являются 2 нозологии: ПКАН, которая составляет 35-50% от общей массы ННЖМ и ПЛАН, встречающаяся у 20% пациентов

[2]. Для большинства форм данной группы заболеваний характерна манифестация в детском и подростковом возрасте с клиническими проявлениями в виде дистонии, паркинсонизма, пирамидных расстройств, когнитивных дисфункций [3]. В данном обзоре будет рассмотрено пять форм ННЖМ: пантотенкиназа ассоциированная нейродегенерация (ПКАН); фосфолипаза А2 ассоциированная нейродегенерация (ПЛАН); нейродегенерация, ассоциированная с белками митохондриальной мембраны (МРАН); нейроферритинопатия и ацерулоплазминемиа.

Этиопатогенез. Известен широкий спектр патологических состояний, при которых происходит накопление железа в отделах мозга, от нейродегенеративных заболеваний до травматических повреждений головного мозга. Тем не менее, все они характеризуются сходными патофизиологическими изменениями и клиническими проявлениями. Различия в симптоматике при отдельных нозологиях могут быть объяснены преимущественной локализацией накопления железа в структурах головного мозга, скоростью и выраженностью патологических изменений [4]. Множество различных молекул принимают

участие в метаболизме железа в организме, в том числе и в головном мозге. Так, к основным из них относятся гепсидин, трансферрин, ферропортин, двухвалентный металлотранспортёр (ДМТ-1) и их рецепторы [5]. Гепсидин – основной регулятор и ингибитор высвобождения железа, секретируемый печенью в ответ на ряд стимулов (ИЛ-6, липополисахариды, протеин HFE, высокое содержание комплексов трансферрина с трехвалентным железом). Основной его функцией является снижение уровня железа в организме [6]. Трансферрин, ферропортин и ДМТ-1 выполняют роль переносчиков железа. Уровни экспрессии вышеуказанных соединений регулируются железозависимыми элементами (IRE) и железо регуляторными протеинами (IRP) [7]. В норме железо запасается в тканях в составе ферритина (основное депо) и нейромеланина (преимущественно в черной субстанции). Некоторые вещества имеют вспомогательное значение в метаболизме железа. Одним из них является церулоплазмин, который способен связывать ферропортин (переносчик железа к большинству клеток организма, включая нейроны и астроциты) и вызывать конверсию двухвалентного железа в трёхвалентное благодаря своей ферроксидазной активности [8]. Белок предшественник бета-амилоида (APP) – ещё одно подобное соединение. Его роль заключается в стабилизации ферропортина, что способствует поступлению железа в нейроны [9]. Показано, что повышенные уровни церулоплазмينا и APP способны оказывать нейропротективный эффект при накоплении железа при травматическом повреждении мозга [10]. Нарушение любого из звеньев метаболизма железа может стать причиной накопления железа как в головном мозге, так и в других органах и тканях, что, в свою очередь, способствует увеличению образования свободных радикалов, приводя к развитию оксидативного стресса, перекисному окислению липидов (ПОЛ), агрегации белков и в итоге к гибели клеток [11]. Существует явная связь накопления железа с развитием нейродегенеративных заболеваний. Избыточное отложение железа обнаруживается в черной субстанции при болезни Паркинсона [12], сопровождается участками образования бета-амилоида и нейрофибриллярных клубков тау-протеина при болезни Альцгеймера [13]. Накопление железа в дофаминергических нейронах вызывает дисфункцию аутофагии и потенцирует формирование скоплений  $\alpha$ -синуклеина [14]. Кроме того, железо способно усиливать агрегацию бета-амилоида [15]. Накопление железа в мозге и процессы нейровоспаления оказывают взаимопотенцирующий эффект. Воспалительные цитокины (в основном ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) и липополисахариды увеличивают экспрессию рецепторов транспортеров железа [16], что способствует его накоплению, а последнее через индукцию окислительного стресса ведёт к повреждению клеток мозга и развитию воспаления. Более того, железо способно напрямую повышать активность NF $\kappa$ B и вызывать выработку провоспалительных цитокинов микроглией [17]. К основными патофизиологическими механизмами при нейродегенеративных заболеваниях с накоплением железа в мозге можно отнести окислительный стресс и ПОЛ в сочетании с

митохондриальной дисфункцией, агрегацию белков, а также потенцирующее действие провоспалительных агентов [16].

Пантотенкиназа ассоциированная нейродегенерация (РКАН). Заболевание, также известное ранее как болезнь Галлервордена-Шпатца вероятнее всего представляло собой в сегодняшнем понимании РКАН, но включало в себя и иные формы ННЖМ. На РКАН приходится около половины всех пациентов, больных ННЖМ. Ген, ответственный за данную форму заболевания имеет название РКАН2 и кодирует пантотенкиназу 2, которая в свою очередь фосфорилирует витамин B5, N-пантеноил цистеин и пантетоин на первом ключевом этапе регуляции биосинтеза коэнзима А, и, следовательно, имеет важное значение для промежуточного и метаболизма жирных кислот [18]. Для классической РКАН характерно возникновение начальных проявлений заболевания до шестилетнего возраста, в среднем в 3 года. Презентирующими симптомами чаще всего являются дистония в ногах с нарушением походки или же дизартрия и ригидность. Вовлечение пирамидной системы приводит к спастичности и проявлению симптома разгибания большого пальца стопы. Часто данные симптомы сопровождаются умственной отсталостью или задержкой в развитии, диспраксией. Течение заболевания может быть characterized периодами стремительного ухудшения состояния и относительной стабильности. Способность самостоятельно передвигаться при этом теряется в среднем за 10-15 лет от начала заболевания [19]. Типичным для классической формы также является наличие пигментной ретинопатии. Тем не менее, ограничения, вызванные поражением зрительного аппарата, гораздо отстают качественно от тех, что вызваны моторной дисфункцией в следствии дистонии и спастичности. Атипичная РКАН характеризуется поздним началом, часто в 20-30 лет. Доминирующим синдромом в клинике данной формы является паркинсонизм, проявления которого нарастают со временем в результате частичной прогрессирующей утраты функции пантотенкиназы 2. Кроме названного синдрома, ранние проявления могут включать в себя также нейропсихиатрические расстройства и дистонию. Расстройства речи при атипичной РКАН также присутствуют, и выражаются в виде дизартрии, гипофонии, палилалии и заикания. Среди нейропсихиатрических расстройств, выявляемых у пациентов с РКАН, наиболее частыми являются импульсивность и обсессивно-компульсивное расстройство. В связи с этим некоторые пациенты с окончательным диагнозом РКАН, изначально были диагностированы с синдромом Туретта или иными психиатрическими нозологиями [20]. При подозрении диагноза РКАН, как и при других ННЖМ, нейровизуализация в виде МРТ является методом выбора в диагностике. Характерной особенностью в данном случае являются «глаза тигра» - гипointенсивный бледный шар с очагом гиперинтенсивности в центре на корональных и аксиальных срезах T-2 взвешенного изображения. Также у некоторого числа пациентов с РКАН может обнаруживаться дополнительный гипointенсивный очаг в черной субстанции, указывая на накопление железа в

данной структуре. «Глаза тигра» могут не выявляться, в случае проведения МРТ на слишком ранней стадии заболевания. Диаметрально противоположно этой ситуации является расширение области гиперинтенсивности в связи с усиленной аккумуляции железа в мозге [21]. До появления возможности качественной нейровизуализации, диагноз всех ННМЖ ставился посмертно при аутопсии, на которой выявлялась ржаво-коричневая пигментация бледного шара и ретикулярной зоны черной субстанции. Основным компонентом данного пигмента является железо. Еще одним морфологическим компонентом РКАН являются сфероидные тельца (набухшие аксоны), обнаруживаемые как в паллидонигральной системе, так и в сером и белом веществе ткани головного мозга [22]. Большие сфероидные образования окрашиваются при исследовании на содержание убиквитина, а малые сфероиды показывают положительный результат при поиске белка-предшественника амилоида [21]. Лечение РКАН на сегодняшний день является симптоматическим. Инъекции ботулотоксина, антихолинергические средства, бензодиазепины, иные спазмолитики направлены на коррекцию дистонии и спастичности. Также классическую терапию можно сопровождать глубокой стимуляцией мозга, результаты которой многообещающи. Угрожающим состоянием является дистонический кризис, терапия которого крайне сложна и малоизучена, вследствие малого числа описанных случаев. Исследования в данный момент направлены на пополнение запасов коэнзима А в клетке в обход ключевого регуляторного фермента. Разработка и применение данных методов позволит пролить свет на более тонкие нюансы течения болезни [18, 20].

PLAN (PLA2G6-associated neurodegeneration), также известная в русскоязычной литературе как ННЖМ2 – вторая по частоте наследственная нейродегенерация с накоплением железа в мозге, является крайне редким заболеванием с распространённостью приблизительно 1:1000000 человек [23, 24]. Заболевание связано с мутацией в гене PLA2G6, локализованном в хромосоме 22q13.1 и кодирующем цитозольную, кальций-независимую фосфолипазу A2 (iPLA2 $\beta$ ). Последняя является частью семейства фосфолипаз A2, ответственных за гидролиз ацильной цепи фосфолипидов в sn-2 положении, что приводит к высвобождению свободных жирных кислот и лизофосфолипидов [26]. Дефицит iPLA2 может влиять на свойства клеточных мембран с изменением их текучести, проницаемости и ионного гомеостаза [27, 28]. Классификация PLAN основана на возрасте начала заболевания. Таким образом, выделяют младенческую, детскую и взрослую формы заболевания [25]. Младенческий вариант развивается в возрастном промежутке от 6 мес до 3 лет. Данная форма относится к классической младенческой нейроаксональной дистрофии. Клинические проявления представлены прогрессирующей психомоторной задержкой, отставанием в развитии, гипотонией и прогрессирующим спастическим тетрапарезом. Характерно быстрое прогрессирование заболевания, при этом появляется ряд других симптомов: атрофия зрительного нерва, страбизм и нистагм. В терминальной стадии болезни

основными проявлениями являются прогрессирующие когнитивные нарушения в сочетании с ухудшением (потерей) зрения и тяжелой спастичностью. В большинстве случаев летальный исход наступает в первом десятилетии жизни пациентов [24]. Детская форма PLAN характеризуется высоким разнообразием проявлений и также известна как атипичная нейроаксональная дистрофия. Первые проявления возникают в возрасте от 1 до 6 лет. Заболевание прогрессирует менее выражено в раннем детском возрасте в отличие от младенческой формы. В начальной стадии болезни встречаются такие симптомы, как атаксия, нарушение походки, задержка речи или развитие аутистических черт. Проявления позднего периода заболевания существенно не отличаются от тех же при младенческой форме. Взрослый вариант PLAN или PLA2G6-зависимая дистония-паркинсонизм (синдром дистонии-паркинсонизма) развивается в позднем подростковом или во взрослом периоде жизни [29]. Заболевание проявляется выраженными когнитивными нарушениями, признаками поражения пирамидного тракта, ригидностью, тремором, брадикинезией, глазодвигательными и психическими расстройствами [25, 30]. Основное место в инструментальной диагностике PLAN занимает МРТ. Характерно накопление железа в бледном шаре («глаз тигра» отсутствует) и в меньшей степени в черной субстанции. Помимо этого, на МРТ нередко обнаруживается атрофия мозжечка. При дистонии-паркинсонизме изменения на МРТ более вариативны: вероятно обнаружение лобно-височной атрофии и поражения белого вещества, в некоторых случаях накопление железа в структурах мозга не выявляется или патологические изменения полностью отсутствуют [29, 31, 32]. Основными признаками, позволяющими дифференцировать PLAN от РКАН, являются отсутствие «глаз тигра» на МРТ и обнаружение телец Леви [29, 32, 33]. В качестве терапии PLAN могут применяться препараты Л-ДОФА [30, 32], как правило, при синдроме дистонии-паркинсонизма или иные средства способные замедлить прогрессирование заболевания и уменьшить выраженность симптомов (антихолинергические, антихолинэстеразные, ГАМК-ергические препараты и др.). Возможным направлением в лечении ННЖМ и в частности PLAN может считаться хелатационная терапия с использованием таких препаратов, как: дефероксим, деферипрон и деферазирокс [34-36].

Нейроферритинопатия (ННЖМ-3) – крайне редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся поздним началом. В общей структуре ННЖМ занимает не более 1%. Причиной заболевания являются мутации в гене, кодирующем лёгкую цепь молекулы ферритина (FTL 1) и расположенном в хромосоме 19q13 [38]. На сегодняшний день известно 10 мутаций, приводящих к развитию нейроферритинопатии, большинство из них локализованы в 4 экзоне и, как правило, сопровождаются сдвигом рамки считывания. Ферритин – гетерополимерный белок, состоящий из тяжелой (H) и легкой (L) субъединиц. Его функция – депонирование железа в тканях организма, одна молекула может хранить около 4500 ато-

мов железа [39]. Мутации в гене FTL 1 вызывают удлинение С-конца лёгкой цепи ферритина, что ухудшает её взаимодействие с тяжелой цепью и снижает способность связывать и депонировать железо [41]. В результате происходит патологическое накопление железа и включений ферритина в различных участках мозга, преимущественно в базальных ганглиях. Избыточное содержание Fe<sup>2+</sup> индуцирует продукцию свободных радикалов [40], что в сочетании с митохондриальной дисфункцией является причиной нейродегенерации [37]. Нейроферритинопатия обычно манифестирует в возрастном промежутке от 2-го до 5-го десятилетия жизни, средний возраст начала заболевания – 40 лет [37, 38, 42]. В большинстве случаев обнаруживается семейная история заболевания [38, 42]. Для нейроферритинопатии характерно постепенное прогрессирование, в начале болезни нарушаются функции базальных ганглиев и мозжечка, а на поздних стадиях в патологический процесс вовлекается и кора больших полушарий. Клинические проявления отличаются у разных пациентов, что, вероятно, связано с типом мутации и соответственно длиной С-конца лёгкой цепи ферритина [37, 44]. Дистония и хорей наиболее часто являются первыми проявлениями болезни. Намного реже в начальном периоде заболевания выявляются паркинсонизм, тремор, тики и мозжечковая атаксия [42]. У двух третей пациентов моторные нарушения носят асимметричный характер. Независимо от начальных проявлений у большинства пациентов по мере прогрессирования заболевания развиваются дистония (преимущественно нижних конечностей) и хорей. Часто на любой стадии болезни возникают мозжечковые симптомы: атаксия, тремор мягкого нёба, дисметрия [43]. Помимо этого, распространёнными симптомами являются: неустойчивость походки, частые падения, дизартрия, дисфагия, оромандибулярная дискинезия, изменения почерка (микрография) [41, 42]. У пациентов встречаются нарушения пирамидной системы: оживление глубоких сухожильных рефлексов, патологические рефлекссы Бабинского, спастичность и гипотония [38, 41, 46]. В редких случаях обнаруживаются глазодвигательные нарушения [42, 46], что обычно не характерно для нейроферритинопатии. Кроме двигательных расстройств, у пациентов выявляются когнитивные нарушения, которые возникают спустя несколько лет или даже десятилетий от манифестации заболевания. К ним относятся: снижение беглости речи, расторможенность, нарушения внимания и др [41, 42]. У пациентов с нейроферритинопатией могут развиваться психические нарушения, включающие в себя депрессию, тревожное расстройство, острый психоз, бредовые идеи [41, 45, 47, 48]. В некоторых случаях отмечаются и другие симптомы, встречающиеся при нейроферритинопатии: бессонница и другие расстройства сна, апноэ во сне, арефлексия, положительная проба Ромберга, ортостатическая гипотензия, недержание мочи, запоры, импотенция, повышенная утомляемость, хроническая головная боль [37, 41, 45, 47, 49]. Диагностика нейроферритинопатии основана на особенностях клинической картины, семейной истории заболевания, характерных данных МРТ, результатах генетического

тестирования (мутации в гене FTL 1, расположенном в хромосоме 19q13.3) снижении или нормальном значении ферритина в сыворотке крови [39]. Ферритин сыворотки крови снижен у большинства мужчин и женщин в постменопаузальном периоде и соответствует норме у большинства женщин до менопаузы [38, 42]. На МРТ обнаруживается накопление железа в базальных ганглиях, их кистозные изменения (преимущественно в бледном шаре и скорлупе). На T2-взвешенных изображениях в бледном шаре, таламусе, черной субстанции, скорлупе и зубчатой извилине выявляются гиперинтенсивные очаги, окруженные гипоинтенсивными участками [37, 41, 42]. Характерные изменения в бледном шаре (симптом “глаза тигра”) [52]. На МРТ могут визуализироваться и другие изменения: атрофия мозжечка, коры больших полушарий и моста мозга; накопление железа в коре больших полушарий [50], при этом, по контурам коры обнаруживается линия, так называемое “подчёркивание карандашом” (“pencil-lining”), что выявляется в SWI режиме МРТ (изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости) [51]. В лечении нейроферритинопатии не существует единого подхода, рекомендуется проведение индивидуальной симптоматической терапии. В лечении хорей и тиков отмечена эффективность сульпирида и тетрабеназина. Бензодиазепины (клоназепам, лоразепам, диазепам) и антихолинергические (тригексифенидил) препараты показали положительный результат лишь у части пациентов с дистонией [42, 44]. Л-ДОФА оказался эффективен только у некоторых пациентов с паркинсонизмом [45]. Хелатационная терапия (дефероксамин, деферипрон) не дала положительного результата [42, 44].

Нейродегенерация ассоциированная с белками митохондриальной мембраны (MPAN). MPAN является третьей по распространенности ННЖМ и встречается, по некоторым данным, у 5-10% пациентов. Заболевание впервые выявлено и описано в 2011 году. Причиной являются различного рода мутациями в гене C19orf12, с аутосомно-рецессивным типом наследования [53]. Белок, кодируемый данным геном, располагается в мембране митохондрий и может быть обнаружен, главным образом, в клетках головного мозга, клетках крови, и адипоцитах. Ассоциация с митохондриальной мембраной и участие в регуляции биогенеза жирных кислот и деградации аминокислот с разветвленной цепью предполагает сходство данного белка с другими, поражаемыми при ННЖМ. Также предполагается роль C19orf12 в дифференцировке адипоцитов, но окончательно его функция все же не выяснена [54]. Клинические проявления у пациентов с MPAN разнообразны. Наиболее часто болезнь презентуется нарушениями походки, связанными с проявлениями поражения верхнего двигательного нейрона. При этом к клинической картине присоединяются оживленные глубокие сухожильные рефлекссы и спастичность, которые чаще начинаются с поражения нижних конечностей и проявляются в них более ярко, нежели в верхних. Часто при MPAN встречаются паркинсонизм, дизартрия, недержание мочи [55]. Также в качестве первого симптома в некоторых случаях выступают расстройства зрения, свя-

занные с атрофией зрительного нерва и сетчатки. Последнее проявляется в виде истончения слоя нервных волокон сетчатки и абсолютной бледностью диска зрительного нерва. Выявлено, что поражение зрительного аппарата является стойким признаком при раннем начале заболевания [56]. На поздних стадиях заболевания характерно развитие психиатрических расстройств в виде галлюцинаций, депрессий, гиперактивности, обсессивно-компульсивного компонента [57]. МРТ головного мозга при МРАН имеет типичную картину с гипointенсивностью в бледном шаре и черной субстанции на T2 взвешенных изображениях. Еще одним характерным признаком является гипointенсивная исчерченность во внутренней медуллярной пластинке [58]. Транскраниальная сонография выявляет симметричную гиперэхогенность чечевицеобразного ядра, в то время как эхогенность черной субстанции сохраняется в нормальных пределах, несмотря на отложение железа [59]. Морфологические изменения в головном мозге при МРАН во многом соответствуют таковым при РКАН. На фоне обширных отложений железа наблюдается потеря нейронов, эозинофильные сфероиды в бледном шаре. Однако отличительной чертой является преобладающее присутствие телец Леви по всему неокортексу, глубоким отделам серого вещества и среднем мозге. Терапевтическая тактика основана на симптоматическом лечении. В купировании дистонии и спастичности используют баклофен, тригексифенидин, внутримышечное введение ботулотоксина. При проявлениях паркинсонизма пациенты отвечают на лечение леводопой. Психические расстройства требуют вмешательства психиатров [60].

Ацерулоплазминемия. Ацерулоплазминемия является редким генетическим заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования. Среди описанных ранее заболеваний, данное расстройство является самым редким с распространенностью 1:2,000,000 и преобладанием среди японцев. Пораженным звеном при заболевании является ген церулоплазмينا (ЦП) – главного медьсодержащего гликопротеина крови. ЦП содержит около 95% всей меди плазмы. Существует 2 изоформы данного белка: секреторная и гликозилфосфатидилинозитол (ГФИ). Секреторная форма экспрессируется только в гепатоцитах, тогда как ГФИ – в головном мозге, легких, почках, также в печени и некоторых других органах. ГФИ связан с клеточными мембранами астроцитов, где он играет роль в обмене железа совместно с ферроксидазой. В генетических исследованиях было выявлено более 70 мутаций в гене церулоплазмينا (ЦП) [61, 62]. Ацерулоплазминемия клинически манифестирует на четвертом-пятом десятке лет жизни. Начало заболевания чаще всего характеризуется триадой из неврологических расстройств, дегенерации сетчатки и сахарного диабета. Неврологическая картина заболевания состоит из таких симптомов и синдромов как атаксия, паркинсонизм, гиперкинезы (дистония, хорей и хореоатетоз), когнитивные расстройства. Последние включают в себя забывчивость, замедление мышления, апатию [63, 64]. МРТ в диагностике ацерулоплазминемии, так же, как и других видов

ННЖМ, является довольно показательным методом. На T-2 взвешенных изображениях возникает картина гипointенсивных очагов в базальных ганглиях, зубчатом ядре мозжечка, в таламусе и в некоторых случаях в коре больших полушарий и коре мозжечка [65, 66]. Данные лабораторных исследований демонстрируют картину микроцитарной анемии, снижения уровня церулоплазмينا и меди в сыворотке крови, снижения содержания железа в сыворотке крови с повышенным содержанием ферритина (более 1000 нг/мл) [67]. Терапия ацерулоплазминемии в настоящее время сфокусирована на одной основной цели: снижение уровня перегрузки железом ферритина при помощи хелаторов (деферипрон, дефероксамин, деферазирокс). Однако при данной терапии не происходит коррекция ретинопатии и нарушений обмена глюкозы. Неврологические расстройства поддаются лечению минимально или же безрезультатно. В нескольких исследованиях была показана эффективность комбинированной терапии хелаторами железа со свежемороженой плазмой с высокими уровнями церулоплазмينا. При данном методе замечалось улучшение метаболизма железа и смягчение неврологических расстройств. Однако данных для достоверного вывода недостаточно [68].

## Заключение

В настоящее время нейродегенерации с накоплением железа в мозге, как и большинство нейродегенеративных заболеваний, считаются неизлечимыми. Это связано с тем, что специфической терапии не существует, а лечение в основном является симптоматическим и направлено на снижение выраженности неврологической симптоматики [35, 69, 70]. Большие надежды возлагаются на дальнейшую расшифровку генов ННЖМ и связанных с ними патогенетических процессов. Определенный интерес представляет собой схожесть симптоматики ННЖМ с клиническими проявлениями некоторых нейродегенеративных заболеваний (например, болезнью Фридрейха, Альцгеймера, паркинсонизмом), что, по мнению некоторых авторов, может наталкивать на мысль о существовании общих патогенетических закономерностей развития этих болезней [32].■

*Аутлев Казбек Меджидович, д.м.н., заведующий кафедрой хирургических болезней с курсами эндоскопии и офтальмологии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Кручинин Евгений Викторович, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Козлов Максим Владиславович, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Мокин Егор Алексеевич, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Ахметьянов Марсель Азатович, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Алекберов Ровшан Ибиш оглы, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Лукашенко Александр Владимиро-*

**вич**, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Аутлев Меджид Казбекович**, студент 1 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Яниева Юлия Сергеевна**, студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ

Минздрава России, г. Тюмень. Автор, ответственный за переписку — Евгений Викторович Кручинин, д.м.н., руководитель центра симуляционного обучения, профессор кафедры общей хирургии Тюменского ГМУ Минздрава России, главный внештатный пластический хирург ДЗ Тюменской области, drkru@mail.ru

## Литература:

1. Salomão RP, Pedroso JL, Gama MT. A diagnostic approach for neurodegeneration with brain iron accumulation: clinical features, genetics and brain imaging. *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 7 (74): 587-96.
2. Tello C, Darling A, Lupo V. On the complexity of clinical and molecular bases of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Clin Genet* 2018; 4(93):7 31-740.
3. Zakharova EY, Rudenskaya GE. A new form of hereditary neurodegeneration with brain iron accumulation: clinical and molecular genetic characteristics. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova* 2014; 1(114): 4-12.
4. Daglas M, Adlard PA. The Involvement of Iron in Traumatic Brain Injury and Neurodegenerative Disease. *Front Neurosci*. 2018;12:981.
5. Ke Y, Qian Z. M. Brain iron metabolism: neurobiology and neurochemistry. *Prog. Neurobiol.* 83: 149–173.
6. Ward R. J., Zucca F. A., Duyen J. H. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* 13: 1045–1060.
7. Torben M., Rosengren N. T., Skjorringe T. Iron trafficking inside the brain. *J. Neurochem.* 2007; 103: 1730–1740.
8. Attieh Z. K., Mukhopadhyay C. K., Seshadri V. Ceruloplasmin ferroxidase activity stimulates cellular iron uptake by a trivalent cation-specific transport mechanism. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 1116–1123.
9. Rogers J., Bush A., Cho H.-H. Iron and the translation of the amyloid precursor protein (APP) and ferritin: riboregulation against neural oxidative damage in Alzheimer's disease. *Biochem. Soc. Trans.* 2008; 6 (36): 1282–1287.
10. A yton S., Zhang M., Roberts B. R. Ceruloplasmin and  $\beta$ -amyloid precursor protein confer neuroprotection in traumatic brain injury and lower neuronal iron. *Free Radic. Biol. Med.* 2014; 69: 331–337.
11. Urrutia P. J., Mena N. P., Nunez M. T. The interplay between iron accumulation, mitochondrial dysfunction, and inflammation during the execution step of neurodegenerative disorders. *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 38.
12. Barbosa J. H., Santos A. C., Tumas V. Quantifying brain iron deposition in patients with Parkinson's disease using quantitative susceptibility mapping, R2 and R2. *Magn. Reson. Imaging* 2015; 33: 559–565.
13. Smith M. A., Harris P. L., Sayre L. M. Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1997. 94: 9866–9868.
14. Wan W., Jin L., Wang Z. Iron deposition leads to neuronal  $\alpha$ -synuclein pathology by inducing autophagy dysfunction. *Front. Neurol.* 2017; 8: 1.
15. Liu B., Moloney A., Meehan S. Iron promotes the toxicity of amyloid  $\beta$  peptide by impeding its ordered aggregation. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 4248–4256.
16. Urrutia P. J., Mena N. P., Nunez M. T. The interplay between iron accumulation, mitochondrial dysfunction, and inflammation during the execution step of neurodegenerative disorders. *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 38.
17. Saleppico S., Mazzolla R., Boelaert J. R. Iron regulates microglial cell-mediated secretory and effector functions. *Cell. Immunol.* 1996; 170: 251–259.
18. Hogarth P. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Diagnosis and Management. *J Mov Disord.* 2015; 8(1): 1-13
19. Nardocci N, Zorzi G. Axonal dystrophies. *Handb Clin Neurol.* 2013; 113: 1919-24.
20. Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handb Clin Neurol.* 2018; 147: 293-305.
21. Kurian MA, Hayflick SJ. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) and PLA2G6-associated neurodegeneration (PLAN): review of two major neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) phenotypes. *Int Rev Neurobiol.* 2013; 110: 49-71.
22. Hartig MB, Prokisch H, Meitinger T, Klopstock T. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Curr Drug Targets.* 2012; 13(9):1 182-9.
23. Ozes B, Karagoz N, Schüle R, et al. PLA2G6 mutations associated with a continuous clinical spectrum from neuroaxonal dystrophy to hereditary spastic paraplegia. *Clin Genet.* 2017; 92(5): 534-539.
24. Paisán-Ruiz C, Li A, Schneider SA. Widespread Lewy body and tau accumulation in childhood and adult onset dystonia-parkinsonism cases with PLA2G6 mutations. *Neurobiol Aging.* 2012; 33(4):814-23.
25. Kurian MA, McNeill A, Lin JP. Childhood disorders of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53(5): 394-404. 26. The molecular biology of the group VIA Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A2. Ma Z, Turk J. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 2001; 67:1-33.
27. Shinzawa K, Sumi H, Ikawa M. Neuroaxonal dystrophy caused by group VIA phospholipase A2 deficiency in mice: a model of human neurodegenerative disease. *J.*

- Neurosci.* 2008; 28(9): 2212-20.
28. Balsinde J, Balboa MA, Dennis EA. Antisense inhibition of group VI Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A2 blocks phospholipid fatty acid remodeling in murine P388D1 macrophages. *J Biol Chem.* 1997; 272 (46): 29317-21.
  29. Paisán-Ruiz C., Bhatia K., Li A. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann. Neurol.* 2009; 65: 19–23.
  30. Lai H., Lin C., Wu R. Early-onset autosomal-recessive parkinsonian-pyramidal syndrome. *Acta Neurol. Taiwan* 2012; 21: 99–107.
  31. Sina F., Shojaee S., Elahi E. R632W mutation in PLA2G6 segregates with dystonia-parkinsonism in a consanguineous Iranian family. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16: 101–114.
  32. Руденская Г.Е., Захарова Е. Ю. Наследственные нейродегенерации с накоплением железа в мозге. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2013; 4.
  33. Gregory A., Westaway S., Holm I. Neurodegeneration associated with genetic defects in phospholipase. *Neurology* 2008; 71: 1402–1409.
  34. Nuñez MT, Chana-Cuevas P. New Perspectives in Iron Chelation Therapy for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11(4):109.
  35. Dusek P., Schneider S.A., Aaseth J. Iron chelation in the treatment of neurodegenerative diseases. *J. Trace Elem. Med. Boil.* 2016.
  36. Daglas M, Adlard PA. The Involvement of Iron in Traumatic Brain Injury and Neurodegenerative Disease. *Front Neurosci.* 2018; 12: 981.
  37. Kumar N, Rizek P, Jog M. Neuroferritinopathy: Pathophysiology, Presentation, Differential Diagnoses and Management. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2016; 6: 355.
  38. Curtis AR, Fey C, Morris CM. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease 200; 28(4): 350-4.
  39. Levi S, Rovida E. Neuroferritinopathy: From ferritin structure modification to pathogenetic mechanism. *Neurobiol Dis.* 2015; 81: 34-43.
  40. Levi S, Finazzi D. Neurodegeneration with brain iron accumulation: update on pathogenic mechanisms. *Front Pharmacol.* 2014; 5:1–20.
  41. Vidal R, Ghetti B, Takao M. Intracellular ferritin accumulation in neural and extraneural tissue characterizes a neurodegenerative disease associated with a mutation in the ferritin light polypeptide gene. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004; 63(4): 363-80.
  42. Chinnery PF, Curtis ARJ, Fey C. Neuroferritinopathy in a French family with late onset dominant dystonia. *J Med Genet.* 2003; 40.
  43. Mancuso M, Davidzon G, Kurlan RM. Hereditary ferritinopathy: a novel mutation, its cellular pathology, and pathogenetic insights. *Neuropathol Exp Neurol.* 2005; 64(4): 280-94.
  44. Storti E, Cortese F, Di Fabio R. De novo FTL mutation: a clinical, neuroimaging, and molecular study. *Mov Disord.* 2013; 28(2): 252-3.
  45. Devos D, Tchofo PJ, Vuillaume I. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the 458dup. A FTL mutation. *Brain.* 2009; 132: 2008–2010.
  46. Ohta E, Nagasaka T, Shindo K. Neuroferritinopathy in a Japanese family with a duplication in the ferritin light chain gene. *Neurology.* 2008; 70: 1493–1494.
  47. Mir P, Edwards MJ, Curtis AR. Adult-onset generalized dystonia due to a mutation in the neuroferritinopathy gene. *Mov Disord.* 2005; 20(2): 243-5.
  48. Maciel P, Cruz VT, Constante M. Neuroferritinopathy: missense mutation in FTL causing early-onset bilateral pallidal involvement. *Neurology* 2005; 65: 603–605.
  49. Nishida K, Garringer HJ, Futamura N. A novel ferritin light chain mutation in neuroferritinopathy with an atypical presentation. *J Neurol Sci.* 2014; 342 (1-2): 173-7.
  50. Keogh MJ, Aribisala BS, He J. Voxel-based analysis in neuroferritinopathy expands the phenotype and determines radiological correlates of disease severity. *J Neurol.* 2015; 262: 2232–40.
  51. Batla A, Adams ME, Erro R. Cortical pencil lining in neuroferritinopathy: a diagnostic clue. *Neurology* 2015; 84: 1816–1818.
  52. Schneider SA, Dusek P, Hardy J. Genetics and Pathophysiology of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA). *Curr Neuroparmacol.* 2013; 11(1): 59-79.
  53. Tschentscher A, Dekomien G, Ross S. Analysis of the C19orf12 and WDR45 genes in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Neurol.* 2015;349 (1-2): 105-9.
  54. Kleffner I, Wessling C, Gess B. Behr syndrome with homozygous C19ORF12 mutation. *J Neurol Sci.* 2015; 357(1-2): 115-8.
  55. Hogarth P, Gregory A, Krueger MC. New NBIA subtype: genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN. *Neurology* 2013; 80(3): 268-75.
  56. Langwinska-Wosko E, Skowronska M, Kmiec T. Retinal and optic nerve abnormalities in neurodegeneration associated with mutations in C19orf12 (MPAN). *J Neurol Sci.* 2016; 370: 237-240.
  57. Deuschländer A, Konno T, Ross OA. Mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 39:1-3.
  58. Dušek P, Školoudík D, Roth J. Mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration: a case report and literature review. *Neurocase* 2018; 24(3): 161-165.
  59. Skowronska M, Walter U, Kmiec T. Transcranial sonography in mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19(11): 1061-3.
  60. Gregory A. Mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration. *GeneReviews.* University of Washington, Seattle 2014.
  61. Riboldi GM, Anstett K, Jain R. Aceruloplasminemia and putaminal cavitation. *Parkinsonism Relat Disord.*

- 2018; 51: 121-123.
62. Miyajima H. *Aceruloplasminemia*. *Neuropathology* 2015; 35(1): 83-90.
  63. Kono S. *Aceruloplasminemia: an update*. *Int Rev Neurobiol.* 2013;110:125-51.
  64. Vroegindewey LHP, Langendonk JG, Langeveld M. *New insights in the neurological phenotype of aceruloplasminemia in Caucasian patients*. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 36: 33-40.
  65. Wiethoff S, Houlden H. *Neurodegeneration with brain iron accumulation*. *Handb Clin Neurol.* 2017; 145: 157-166.
  66. Grisoli M, Piperno A, Chiapparini L. *Imaging of Cerebral Cortical Involvement in Aceruloplasminemia*. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005; 26(3): 657-61.
  67. Miyajima H., Hosoi Y. *Aceruloplasminemia*. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle 2018.
  68. Piperno A, Alessio M. *Aceruloplasminemia: Waiting for an Efficient Therapy*. *Front Neurosci.* 2018; 4(12): 903.
  69. Schneider S., Bhatia K. *Dystonia in the Woodhouse–Sakati syndrome: A new family and literature review*. *Mov. Disord.* 2008; 23: 592–596.
  70. Zorzi G., Zibordi F., Chiapparini L., Nardocci N. *Therapeutic advances in neurodegeneration with brain iron accumulation*. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2012; 19: 82–86.